

Cosmetic composition containing retinyl palmitate.

Patent Number: EP0343444
Publication date: 1989-11-29
Inventor(s): SIEMER ELISABETH DR; VOSS ECKART DR
Applicant(s):: BAYER AG (DE)
Requested Patent: ☐ EP0343444, A3, B1
Application Number: EP19890108536 19890512
Priority Number(s): DE19883817623 19880525
IPC Classification: A61K7/48
EC Classification: A61K7/48C4D2, A61K7/48C26D2
Equivalents: ☐ DE3817623, ES2029362T

Abstract

A cosmetic composition for local use based on retinyl palmitate (= vitamin A palmitate) is provided. The composition is characterised in that, besides customary vehicles and/or auxiliaries, it contains retinyl palmitate in an amount of 1,000 to 15,000 I.U./g and 0.01 to 1% by weight of 3,7,11,15-tetramethyl-1,2,3-trihydroxyhexadecane.

Data supplied from the esp@cenet database - I2

(19)



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets

(11) Veröffentlichungsnummer:

0 343 444
A2

(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(21) Anmeldenummer: 89108536.7

(51) Int. Cl. 4: A61K 7/48

(22) Anmeldetag: 12.05.89

(30) Priorität: 25.05.88 DE 3817623

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:
29.11.89 Patentblatt 89/48

(64) Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE ES FR IT LI NL

(71) Anmelder: BAYER AG

D-5090 Leverkusen 1 Bayerwerk(DE)

(72) Erfinder: Siemer, Elisabeth, Dr.
Rochusweg 30
D-5300 Bonn(DE)
Erfinder: Voss, Eckart, Dr.
Johann-Janssen-Strasse 38
D-5090 Leverkusen 1(DE)

(54) Kosmetisches Präparat auf Basis von Retinolpalmitat.

(57) Es wird ein kosmetisches Präparat zur lokalen Anwendung auf Basis von Retinolpalmitat (= Vitamin A-Palmitat) bereitgestellt.

Das neue Präparat ist dadurch gekennzeichnet, daß es neben üblichen Trägern und/oder Hilfsstoffen, Retinolpalmitat in einer Menge von 1.000 bis 15.000 I.E./g und 0,01 bis 1 Gew.-% 3,7,11,15-Tetramethyl-1,2,3-trihydroxyhexadecan enthält.

EP 0 343 444 A2

Kosmetisches Präparat auf Basis von Retinolpalmitat

Die Erfindung betrifft ein kosmetisches Präparat zur lokalen Anwendung auf Basis von Retinolpalmitat (= Vitamin A-Palmitat).

Ein Mangel an Vitamin A äußert sich in trockener, rauher, verhornter Haut und Atrophie der Schweißdrüsen. Vitamin A (Retinol) wird deshalb seit langem in kosmetischen Mitteln zur Pflege bei trockener, schuppiger Altershaut empfohlen (siehe z.B. Reiss, F. und M. Campbell, *Dermatologica* 108, 121 (1961)).

Retinol übt neben seiner physiologischen Wirkung einen direkten pharmakologischen Effekt auf die Basalzellen der Haut aus. So wurde aufgrund wissenschaftlicher Untersuchungen nachgewiesen, daß bei topischer Anwendung von Retinolacetat die Mitoseaktivität der Haut um 30% gesteigert wurde. Ebenso konnte eine signifikante Verdickung der Epidermis nachgewiesen werden. Da auch die Enzymaktivität gesteigert wird, ist die Verwendung von Retinol besonders in Pflegepräparaten für die alternde Haut indiziert, da gerade zahlreiche Probleme der Altershaut durch die zu dünne Epidermis hervorgerufen werden.

Wegen der geringen Stabilität von Retinol werden in kosmetischen Präparaten meist Ester eingesetzt, vorzugsweise Retinolacetat und Retinolpalmitat. Retinolacetat penetriert leichter in die Haut als das Palmitat, ist allerdings in Emulsionen weniger stabil (Erlemann, G.A., *Apotheker Journal*, 7(5), 28-38 (1985)).

Nach JANISTYN sind die in der Fachliteratur angegebenen unterschiedlichen Ergebnisse der Wirkung von Vitaminen nach deren topischer Applikation dadurch zu erklären, daß die Aufnahme der Vitamine durch die Haut trägerabhängig ist (Janistyn, H., *Handbuch der Kosmetika und Riechstoffe*, III. Band: Die Körperpflegemittel, S. 614, Heidelberg 1973). Dies wird durch die Aussagen der Deutschen Patentschrift DE 2809 575 C2 bestätigt, wonach die Mitosestimulierung der Haut durch Retinolacetat mittels Applikation in einer geeigneten Grundlage mit sehr viel niedrigeren Dosierungen erzielt werden kann als bei Anwendung des reinen Esters d.h. in Abwesenheit spezieller Zusatzstoffe.

Im Gegensatz zum Retinolacetat konnte in derselben Arbeit für Retinolpalmitat keine Wirkungssteigerung nachgewiesen werden. Eine Erhöhung der Epidermisverdickung war nach dieser Arbeit auch durch Steigerung der Retinolpalmitatkonzentration nicht möglich.

Dies bestätigt auch FLESCHE, nach dem die zur Erhöhung der Epidermisdicke erforderlichen Retinolpalmitatdosen bei extrem hohen Werten von 50.000 bis 100.000 I.E./g liegen (FLESCHE, P., *J. Invest Dermatol.* 19, 253 (1952)). Definition von I.E. (Internationale Einheit): 1 I.E. = 0,3µg Retinol (Vitamin A).

Überraschenderweise wurde jetzt gefunden, daß in einer die Verbindung 3,7,11,15-Tetramethyl-1,2,3-trihydroxyhexadecan enthaltenden Grundlage eine epidermale Mitosestimulierung und Epidermisverdickung schon mit sehr viel niedrigeren Retinolpalmitatdosen erzielt werden kann.

Die Erfindung betrifft somit ein kosmetisches Präparat in flüssiger, halbfester oder fester Form, vorzugsweise bestehend aus einer Öl-in-Wasser- oder Wasser-in-Öl-Emulsion oder einer wäßrigen oder öligen Lösung oder einem Gel oder einem Stift oder einem Aerosol als Grundlage, Retinolpalmitat in einer Menge von 1.000 bis 15.000 I.E./g und 0,01 - 1 Gew.-% 3,7,11,15-Tetramethyl-1,2,3-trihydroxy-hexadecan.

Das erfindungsgemäße Präparat enthält das Retinolpalmitat vorzugsweise in einer Konzentration von 2.000 bis 7.000 I.E./g, und 0,05 bis 0,5 Gew.-% 3,7,11,15-Tetramethyl-1,2,3-trihydroxy-hexadecan.

Das erfindungsgemäße kosmetische Mittel enthält neben der o.a. Wirkstoffkombination üblicherweise in kosmetischen Mitteln eingesetzte Träger- und Hilfsstoffe, insbesondere Antioxidantien wie alpha-Tocopherol, Butylhydroxyanisol, Butylhydroxytoluol u.a.

Zu den Träger- und Hilfsstoffen zählen desweiteren Lösungsmittel wie Wasser, Monoalkohole, niedrige Polyalkohole mit 1-6 Kohlenstoffatomen oder Mischungen davon, weiterhin Fettkörper, wie mineralische, tierische, oder pflanzliche Öle oder Wachse, Fettsäuren, Fettalkohole, Fettsäureester, Fettalkoholether, oxyethylierte Fettalkohole, Lanolin und - Derivate, Silikonöle.

Das erfindungsgemäße kosmetische Mittel kann auch Emulgatoren enthalten, wobei es sich um nichtionische, anionische, kationische oder amphotere Verbindungen handelt, z.B. Sterole, Polyol-Fettsäureester und -Fettalkoholether, Alkali- oder Triethanolaminsalze von Fettsäuren, Natriumcetylstearylsulfat, Tetraacylammoniumhalogenide, Phospholipide.

Ferner können Verdickungsmittel im erfindungsgemäßen Mittel eingesetzt sein. Dazu zählen Polyacrylsäurederivate, Cellulosederivate, Bentonite, Xanthanderivate, Alginate, Guarmehl und Johannisbrotmehl.

Das erfindungsgemäße Präparat kann weitere in kosmetischen Mitteln übliche Stoffe enthalten. Dazu zählen Feuchthaltemittel, UV-Filter, Farbstoffe, Puffersubstanzen, Konservierungsmittel und Parfümöle.

Als Feuchthaltemittel seien beispielhaft aufgeführt:

Niedrige Polyalkohole wie Glycerin, Propylenglykol, Butylenglykol, Sorbitol, des weiteren die 2-Pyrrolidon-5-Carbonsäure und ihr Natriumsalz, Milchsäure und ihre Salze, Harnstoff, Proteine und Protein-

O/W-Emulsion (Feuchtigkeitscreme)		
		(Angaben in g)
I.	Polyoxyethylen-12-Cetylstearylalkohol	3,0
	Palmitin-/Stearinsäure-Mono/Diglyceride	8,0
	2-Octyldodecanol	10,0
	Capryl-/Caprinsäuretriglycerid	5,0
	Paraffinöl, dickflüssig	4,0
II.	Retinalpalmitat	500.000 I.E.
	alpha-Tocopherol (Vitamin E)	0,1
	3,7,11,15-Tetramethyl-1,2,3-trihydroxy-hexadecan	0,1
III.	Parfümöl	q.s.
IV.	Glycerin	7,0
	Konservierungsmittel	q.s.
	Wasser	ad 100,00

Herstellung:

Die Mischung I wird bei 75° C zum Schmelzen gebracht und die auf die gleiche Temperatur erwärmte Lösung IV unter Rühren zugegeben. Unter weiterem Rühren und Homogenisieren läßt man auf 35° C abkühlen, dann gibt man die Mischung II und das Parfümöl (III) hinzu, ergänzt mit Wasser auf 100 g und läßt unter weiterem Rühren auf Raumtemperatur abkühlen.

Die gesamte Herstellung erfolgt unter Vakuum-Bedingungen, um das Einarbeiten von Luft zu vermeiden.

Beispiel 2

O/W-Emulsion (Körpermilch)		
		(Angaben in g)
I.	Mono-, Di- u. Tri(alkyltetraglykoether)-o-phosphorsäureester	3,0
	Paraffinöl, dünnflüssig	3,0
	Isopropylpalmitat	3,0
	Jojobaöl	5,0
	Retinolpalmitat	500.000 I.E.
	Butylhydroxytoluol	0,01
	3,7,11,15-Tetramethyl-1,2,3-trihydroxy-hexadecan	0,1
	Parfümöl	q.s.
II.	Acrylamid/Na-acrylat-Copolymer	0,6
III.	Glycerin	3,0
	Konservierungsmittel	q.s.
	Wasser	ad 100,0

Herstellung:

Die Bestandteile von I werden unter Rühren gemischt. Anschließend wird das Acrylamid/Na-acrylat-Copolymer II mit dem Ultra-Turrax gleichmäßig in der Mischung I suspendiert. Die Lösung III wird unter schnellem Rühren einemulgiert, dann wird die Emulsion homogenisiert.

Beispiel 3

W/O-Emulsion (Nachtcreme)		
		(Angabe in g)
5	I. Polyethylenglycol-1-Glycerol-Sorbitan-Isostearat	10,0
	Bienenwachs	3,0
	Lanolin	3,0
	Capryl-/Caprinsäuretriglycerid	11,0
	Perhydrosqualen	11,0
	Weizenkeimöl	3,0
10	II. Retinolpalmitat	500.000 I.E.
	Butylhydroxyanisol	0,01
	3,7,11,15-Tetramethyl-1,2,3-trihydroxy-hexadecan	0,1
15	III. Parfümöl	q.s.
	IV. Glycerin	2,0
	Konservierungsmittel	q.s.
	Magnesiumsulfat	0,7
	Wasser	ad 100,0

20 Herstellung:

Die Mischung I wird bei 75 °C zum Schmelzen gebracht und die auf die gleiche Temperatur erwärmte Lösung IV unter Rühren zugegeben. Unter weiterem Rühren und Homogenisieren läßt man auf 35 °C abkühlen, dann gibt man die Mischung II und das Parfümöl (III) hinzu, ergänzt mit Wasser auf 100 g und läßt unter weiterem Rühren auf Raumtemperatur abkühlen. Die gesamte Herstellung erfolgt in einer evakuierten Apparatur, um das Einarbeiten von Luft zu vermeiden.

30 Beispiel 4

W/O-Emulsion (Hautpflegemilch)		
		(Angaben in g)
35	I. Polyoxypropylen-1,5-polyoxyethylen-2,5-glycerol-Sorbitan-Hydroxystearat	6,0
	Polyoxypropylen(15)-stearylether/Cyclomethicone	6,0
	Paraffin, dünnflüssig	12,0
40	II. Retinolpalmitat	500.000 I.E.
	alpha-Tocopherol (Vitamin E)	0,1
	3,7,11,15-Tetramethyl-1,2,3-trihydroxy-hexadecan	0,1
45	III. Parfümöl	q.s.
	IV. Polyethylenglycol-Sorbitol	4,0
50	Magnesiumsulfat	0,7
	Konservierungsmittel	q.s.
	Wasser	ad 100,0

Die Herstellung der W/O-Emulsion (Hautpflegemittel) erfolgt in Analogie zu den Angaben von Beispiel 1.

50

WIRKSAMKEITSVERGLEICH

55 1. Meßverfahren

Für jede Versuchsreihe werden 5 weiblichen Rhinomäusen (Alter 7-9 Wochen) täglich je 0.025 ml der Testlösung topisch appliziert. Die Versuchsdauer beträgt 9 Tage. Danach werden Zellschnitte von Biopsien

der behandelten Haut optisch vermessen und ausgewertet.

Zur Ergebnisbewertung werden einerseits der durchschnittliche Utriculumumfang (U), andererseits die durchschnittliche Epidermisdicke herangezogen.

Folgende Versuchsreihen soll die Wirkung der erfindungsgemäßen Rezepturen verdeutlichen:

Versuchsreihe 1:

Gemisch aus	5000 I.E./g 0,1 Gew.-% 0,1 Gew.-%	Retinolpalmitat 3,7,11,15-Tetramethyl-1,2,3-trihydroxy-hexadecan (= Phytantriol) alpha-Tocopherol (= Vitamin E) in Laurinsäurehexylester
-------------	---	--

Versuchsbeispiel 2.

Gemisch aus	5000 I.E./g	Vitamin-A-Palmitat in Laurinsäurehexylester
-------------	-------------	---

Versuchsreihe 3: Laurinsäurehexylester als Placebo

Versuchsreihe 4: ohne Behandlung (O-Kontrolle).

2. Ergebnisse:

	Durchmesser U (nm)	%-Durchmesser U der Kontrolle	Wirksamkeit (in %)	Epidermis Dicke (nm)	Faktor der Zunahme der Epidermisdicke
Versuchsreihe 1	78	36	64	67	4,5
Versuchsreihe 2	120	55	45	49	3,3
Versuchsreihe 3	216	99	1	37	2,5
Kontrolle	218	100	0	15	1,0

Die erfindungsgemäße Rezeptur verringert somit die Utrikulumdurchmesser im Durchschnitt um 64% und erhöht die Epidermisdicke auf das 4,5 fache des Ausgangswertes, während die gleiche Wirkstoffmenge in neutraler Grundlage (Versuchsreihe 2) wesentlich geringere Verbesserungen und die Placeboreihe 3 nur sehr geringe Effekte aufweist.

Ansprüche

1. Kosmetisches Präparat auf Basis von Retinolpalmitat in flüssiger, halbfester oder fester Form, dadurch gekennzeichnet, daß es neben üblichen Trägern und/oder Hilfsstoffen Retinolpalmitat in einer Menge von 1000 bis 15000 I.E./g und 0,01 bis 1 Gewichtsprozent 3,7,11,15-Tetramethyl-1,2,3-trihydroxyhexadecan enthält.

2. Kosmetisches Präparat gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um eine Öl-in-Wasser-Emulsion, Wasser-in-Öl-Emulsion, eine wäßrige oder ölige Lösung, ein Gel, einen Stift oder ein Aerosol handelt.

3. Kosmetisches Präparat gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es 2000 bis 5000 I.E./g Retinolpalmitat und 0,05 bis 0,5 Gew.-% 3,7,11,15-Tetramethyl-1,2,3-trihydroxyhexadecan enthält.

4. Kosmetisches Präparat gemäß Anspruch 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß es als Träger- und/oder Hilfsstoffe einen oder mehreren der folgenden Stoffe enthält: Antioxidantien, Lösungsmittel, mineralische, tierische oder pflanzliche Öle oder Wachse, Fettsäuren, Fettalkohole, Fettsäureester, Fettalkoholether, oxyethylierte Fettalkohole, Lanolin oder Lanolinderivate, Siliconöle, Emulgatoren, Verdickungsmittel, Feuchthaltemittel, UV-Filter, Farbstoffe, Puffersubstanzen, Konservierungsmittel und Parfümöle.

5. Verfahren zur Herstellung von kosmetischen Präparaten auf Basis von Retinolpalmitat, dadurch gekennzeichnet, daß man pro g des kosmetischen Präparates 1000 bis 15000 I.E. Retinol-palmitat und bezogen auf das kosmetische Präparat 0,01 bis 1 Gew.-% 3,7,11,15-Tetramethyl-1,2,3-trihydroxy-hexadecan mit üblichen Träger- und/oder Hilfsstoffen gegebenenfalls unter Rühren und/oder Homogenisieren vermischt.

15

20

25

30

35

40

45

50

55